

517,088

(12) 专利合作条约所公布的国际

(19) 世界知识产权组织
国际局



NO. 6 PCT/PTO 06 DEC 2004

(43) 国际公布日:

2003年12月18日(18.12.2003)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 03/103630 A1

10/517088

(51) 国际分类号: A61K 9/127
(21) 国际申请号: PCT/CN03/00005
(22) 国际申请日: 2003年1月3日(03.01.2003)
(25) 申请语言: 中文
(26) 公布语言: 中文
(30) 优先权: 02111967.8 2002年6月6日(06.06.2002) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 上海家化联合股份有限公司(SHANGHAI JAHWA UNITED CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市保定路527号, Shanghai 200082 (CN)。中国人民解放军第二军医大学(SECOND MILITARY MEDICAL UNIVERSITY OF PLA) [CN/CN]; 中国上海市翔殷路800号, Shanghai 200433 (CN)。

(72) 发明人;及
(75) 发明人/申请人(仅对美国): 陈建明(CHEN, Jianming) [CN/CN]; 高申(GAO, Shen) [CN/CN]; 中国上海市翔殷路800号中国人民解放军第二军医大学, Shanghai 200433 (CN)。魏少敏(WEI, Shaomin) [CN/CN]; 林惠芬(LIN, Huifen) [CN/CN]; 中国上海市保定路527号上海家化联合股份有限公司, Shanghai 200082 (CN)。张仰眉(ZHANG, Yangmei) [CN/CN]; 管斐(GUAN, Fei) [CN/CN]; 钟延强(ZHONG, Yanqiang) [CN/CN]; 中国上海市翔殷路800号中国人民解放军第二军医大学, Shanghai 200433 (CN)。李慧良(LI, Huiliang) [CN/CN]; 史青(SHI, Qing) [CN/CN]; 郭奕光(GUO, Yiguang) [CN/CN]; 吕洛(LU, Luo) [CN/CN]; 中国上海市保定路527号上海家化联合股份有限公司, Shanghai 200082 (CN)。

(74) 代理人: 隆天国际专利商标代理有限公司(LUNG TIN INT'L PATENT & TRADEMARK AGENT LTD.); 中国北京市朝阳区慧忠路5号远大中心B座18层, Beijing 100088 (CN)。

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人在国际申请日有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))对除美国以外的所有指定国
- 发明人资格(细则4.17(iv))仅对美国

本国际公布:

- 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写字号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写字号简要说明”。

(54) Title: LIPOSOMAL VITAMIN A AND METHOD OF PREPARATION

(54) 发明名称: 一种维生素A脂质体及其制备方法

(57) Abstract: The invention relates to liposomal vitamin A and method of its preparing. The liposome containing vitamin A as active agent, carriers (supporter) and lipids as adjuvants and liposome-forming materials. The process comprises: adding vitamin A and lipids to carriers, forming a liposomal vitamin A in the form of solid, then rehydrating to give a liposomal dispersion. The process can improve the stability of vitamin A and liposomal vitamin A. The present liposome is useful for the manufacture of pharmaceutical and cosmetic formulation.

(57) 摘要

本发明涉及药物制剂及化妆品领域, 具体涉及一种含维生素A的脂质体及其制备方法。本发明的维生素A脂质体包含维生素A作为其活性成分, 支撑剂和脂质成分作为辅料和膜材。其制备方法是先将维生素A和脂质成分加入支撑剂配制成固体状的维生素A前体脂质体, 使用前再根据需要加水, 经水合、振荡制得维生素A脂质体。本发明方法可明显提高维生素A稳定性、提高维生素A脂质体稳定性。本发明方法所制得的维生素A脂质体可用于药物制剂以及含维生素A化妆品的配制, 并使含维生素A化妆品的配制更为方便合理。

WO 03/103630 A1

一种维生素 A 脂质体及其制备方法

技术领域

5 本发明涉及药物制剂及化妆品领域，具体涉及含维生素 A 的脂质体及其制备方法。

背景技术

10 维生素 A 是人体必需的营养素之一，它在调节和控制多种正常组织和上皮细胞的增殖分化、生长发育、形态发生、代谢、内环境的稳定平衡、暗视觉和生殖等方面具有广泛的生物活性，特别是在维持上皮细胞完整以及活化皮肤细胞上起着关键性作用，它能有效地增加皮肤细胞的活性，使皮肤光亮而富有弹性。因此国内外许多化妆品中含有维生素 A 作为活性成分。

15 但维生素 A 作为皮肤用药还存在不足。由于维生素 A 结构中含有较多的不饱和双键、稳定性较差；维生素 A 分子量较大，不易透过皮肤；维生素 A 是一种脂溶性药物，需用亲水性载体包裹后才能使用。

20 脂质体具有类脂质双分子构成的微型泡囊结构，能提高被包封药物的稳定性、促进药物透皮吸收、延长药物的作用时间、对局部病变部位有靶向作用及降低药物毒副作用等，因此，脂质体作为药物载体已广泛应用于药物制剂及化妆品工艺配方中。维生素 A 脂质体可提高维生素 A 的稳定性、增强其透皮能力并增加它的水溶性。因此，维生素 A 脂质体及其化妆品已成为研究热点。

迄今报道的维生素 A 脂质体均为普通脂质体即为脂质体混悬液，维生素 A 脂质体混悬液在实际应用方面还存在明显的不足。这是由于：

25 1. 脂质体混悬液作为胶体溶液是一种热力学不稳定系统，在水溶液中易发生聚集、融合、沉降，此外类脂质的氧化分解，包封药物的渗漏等也导致脂质体的不稳定；

2. 维生素 A 结构的不稳定性使药物在水溶液中显得更不稳定;

3. 维生素 A 脂质体混悬液中维生素 A 的含量往往是固定的, 而不同化妆品中对维生素 A 的含量要求不同, 由于脂质体的组分份量有一定范围, 使维生素 A 脂质体混悬液在含有维生素 A 化妆品的配制时显得不够灵活, 存在相当的不足。

因此, 寻找一种能使脂质体及其药物更为稳定、可长期放置并且方便、灵活, 便于含维生素 A 组分化妆品配制的脂质体显得尤为重要。

本发明的一个目的即在于提供一种维生素 A 脂质体, 这种维生素 A 脂质体既提高维生素 A 的稳定性, 又提高脂质体的稳定性, 并且在化妆品配制使用时更灵活、方便。

本发明的另一个目的在于提供这种维生素 A 脂质体的制备方法。

发明概述

本发明提供的维生素 A 脂质体, 以包封的维生素 A 为活性成分, 以支撑剂和其它脂质成分为辅料和膜材。

本发明提供的维生素 A 脂质体的制备方法, 是先将维生素 A 和脂质成分加入支撑剂配制成固体状的维生素 A 前体脂质体, 使用前再根据需要加水, 经水合、振荡制得维生素 A 脂质体。

发明详述

本发明公开的是可提高维生素 A 稳定性、提高脂质体稳定性、并使含维生素 A 的化妆品配制更为方便合理的一种维生素 A 脂质体。

本发明的维生素 A 脂质体包含维生素 A 作为其活性成分, 支撑剂和脂质成分作为辅料和膜材。其中维生素 A 的含量为 0.1~20%, 支撑剂的含量为 2~40%, 其余为脂质成分、缓冲剂和水。

本发明的维生素 A 脂质体中, 支撑剂为选自甘露醇、山梨醇、葡萄糖、蔗糖、乳糖、海藻糖、氯化钠、聚乙烯吡咯烷酮等中的一种或几种。

本发明的维生素 A 脂质体中，脂质成分为选自大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、泊洛沙姆、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、神经酰胺、苜蓿类非离子型表面活性剂、胆固醇等中的一种或几种。

5 本发明还公开了维生素 A 脂质体的制备方法，即将维生素 A 和其它脂质成分通过加入支撑剂配制成固体状的维生素 A 前体脂质体，然后加水制备维生素 A 脂质体。维生素 A 前体脂质体是一种颗粒状的干燥固体制剂，临用前加一定量的水，经水合、振荡即能回复成维生素 A 脂质体。

10 本发明的维生素 A 脂质体制备方法中，所述维生素 A 前体脂质体的制备步骤如下：

(1) 将维生素 A 与其它脂质成分加热熔融或用有机溶剂溶解，制成脂质溶液；

15 (2) 通过流化床将上述脂质溶液直接喷雾在悬浮于流化床中的支撑剂上，挥发有机溶剂，得干燥的维生素 A 前体脂质体；或将配制的维生素 A 脂质溶液与含有支撑剂的水溶液通过薄膜分散法或熔融法或注入法方式制成含有支撑剂的维生素 A 脂质体，经冷冻干燥或喷雾干燥，去除水分，得干燥的维生素 A 前体脂质体。

本发明所述的维生素 A 前体脂质体中，维生素 A 的含量为 0.2~40%，加水回复成脂质体后，维生素 A 在脂质体中含量为 0.1~20%。

20 本发明所述的维生素 A 前体脂质体中，支撑剂的含量为 1~80%，支撑剂在脂质体中含量为 2~40%。

本发明通过前体脂质体法制备维生素 A 脂质体除了具有普通脂质体的优点，如提高维生素 A 稳定性、增加药物的透皮吸收、延长药物的作用时间等外，还具有以下优点：

25 1. 提高维生素 A 脂质体的稳定性。由于前体脂质体是一种固体剂，可解决普通脂质体的聚集、沉降、融合、渗漏等的不稳定性问题。维生素 A 前体脂质体可长期稳定放置，使用前加水水合振荡即成普通脂质体。

2. 提高维生素 A 的稳定性。由于维生素 A 前体脂质体是一种固体

制剂，不稳定性活性成分在固体状态下比液体状态更稳定。

3. 可与所需制剂中其它组分任意调配，使含有维生素 A 的化妆品配制更为简单、方便。在含有脂质体的化妆品中，脂质体所占整个化妆品体积百分率有一定的范围，超过了此范围就会影响到化妆品的有关性质，如粘度、流动性、稠度、活性成分的含量等，而且不同的化妆品要求的维生素 A 含量也不同，由于单位量的普通脂质体中维生素 A 的含量是固定的，因此，在化妆品组分配制时，使用普通脂质体来配制就显不便，也就是说需要配制不同维生素 A 含量的脂质体来满足不同的需要。本发明所述维生素 A 前体脂质体在临用前只需控制加入水的量，即可配制不同维生素 A 含量的脂质体，从而满足不同化妆品配方的需求。

本发明经稳定性实验，结果表明维生素 A 前体脂质体与普通脂质体相比，前者的稳定性明显提高。

本发明分别将 3 批维生素 A 前体脂质体、维生素 A 普通脂质体于温度 40℃、相对湿度 75% 条件下放置。于放置后 0、1、2、3 个月分别用高效液相色谱法测定维生素 A 前体脂质体和普通脂质体中维生素 A 含量。以 0 个月时前体脂质体和普通脂质体中维生素 A 的含量为 100%，其它各时间维生素 A 的含量与之相比，可得出含量变化百分率。结果表明，普通脂质体中维生素 A 的含量随时间的延长而明显降低，但是，维生素 A 前体脂质体中维生素 A 的含量变化不大。因此，维生素 A 前体脂质体能明显提高其中活性成分维生素 A 的稳定性。

表 1 为 维生素 A 在前体脂质体和普通脂质体中稳定性比较，n=3。

表 1

维生素 A 变化百分率 (%)				
时间 (月)	0	1	2	3
普通脂质体	100.00	90.24	87.12	76.33
前体脂质体	100.00	99.98	100.05	97.80

本发明方法所制得的维生素 A 脂质体可用于药物制剂以及含有维生素 A 化妆品的配制。

5 具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步阐述，但这些实施例绝不是对本发明的任何限制。

实施例 1:

10 取维生素 A 10 g，大豆卵磷脂 30 g，胆固醇 30 g，泊洛沙姆 F₆₈ 40 g，葡萄糖 200 g，氯仿 200 ml，pH 7.4 磷酸缓冲液加至 1000 ml。

将上述维生素 A、大豆卵磷脂、泊洛沙姆 F₆₈、胆固醇加入 10 升的圆底烧瓶中，用氯仿将上述脂质成分溶解，置 25~40℃ 恒温水浴中旋转薄膜蒸发，使脂质在圆底烧瓶底部成一层薄膜，备用。用磷酸缓冲液 (pH 15 7.4) 800 ml 将所述葡萄糖溶解，过滤，将滤液倒入上述烧瓶中，水合，振荡，用磷酸缓冲液 (pH 7.4) 将混合液体加至 1000 ml，经超声处理 (output 4, duty cycle 50%, time 10 mins)，得到脂质体混悬液，经冷冻干燥 (温度 -50℃，真空度 20—100 millitorr)，即得疏松的维生素 A 前体脂质体。临用前根据需要，加适量蒸馏水振荡，即得维生素 A 脂质体。

20

实施例 2:

取维生素 A 100 g，蛋黄卵磷脂 50 g，胆固醇 50 g，蔗糖 40 g，pH 7.4 磷酸缓冲液加至 1000 ml。

25 将上述维生素 A、蛋黄卵磷脂、胆固醇置三角烧瓶中，加热熔融或加适量有机溶剂加热溶解，置于 80℃ 恒温水浴中备用。用磷酸缓冲液 (pH 7.4) 800 ml 将组份量的蔗糖溶解，过滤，将滤液水浴加热至与脂质溶液相同温度，将水溶液浴脂质溶液振荡混合，冷却，用磷酸缓冲液 (pH 7.4)

加至 1000 ml, 经高压均质处理 (高压 50MPa, 低压 10MPa), 得到脂质体混悬液, 经喷雾干燥, 即得流动性很好的维生素 A 前体脂质体。临用前根据需要, 加适量蒸馏水振荡, 即得维生素 A 脂质体。

5 实施例 3

取维生素 A 50 g, 聚二氧乙烯十六烷基醚 60 g, 胆固醇 40 g, 泊洛沙姆 F₆₈ 50 g, 海藻糖 80 g, 乙醚 200 ml, 磷酸缓冲液 (pH 7.4) 加至 1000 ml。

10 将上述维生素 A、聚二氧乙烯十六烷基醚、泊洛沙姆 F₆₈、胆固醇加到 500 ml 三角烧瓶中, 用乙醚将上述脂质成分溶解, 备用。用磷酸缓冲液 (pH 7.4) 800 ml 将所述的海藻糖溶解, 过滤, 将滤液倒入三角烧瓶中, 置 30~60℃ 恒温水浴中, 磁力搅拌, 搅拌速度 200~1000rpm, 挥发有机溶剂, 得到脂质体混悬液, 经冷冻干燥 (温度 -50℃, 真空度 20~100 毫托), 即得疏松的维生素 A 前体脂质体。临用前根据需要, 加适量蒸馏水振荡, 即得维生素 A 脂质体。

15

以上实施例仅仅是举例说明本发明的优选实施方式, 但对本领域技术人员来说可以对此作出种种修改和变化, 而不背离本发明的精神和范围, 所附的权利要求书覆盖本发明范围内的所有这些修改。

权 利 要 求

1、一种维生素 A 脂质体，包含维生素 A 作为其活性成分，支撑剂和
5 脂质成分作为辅料和膜材。

2、如权利要求 1 所述的维生素 A 脂质体，其中维生素 A 的含量为
0.1~20%，支撑剂的含量为 2~40%，其余为脂质成分、缓冲剂和水。

3、如权利要求 1 所述的维生素 A 脂质体，其中支撑剂为选自甘露醇、
山梨醇、葡萄糖、蔗糖、乳糖、海藻糖、氯化钠、聚乙烯吡咯烷酮等中
10 的一种或几种。

4、如权利要求 1 所述的维生素 A 脂质体，其中脂质成分为选自大豆
卵磷脂、蛋黄卵磷脂、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、泊
洛沙姆、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、神经酰胺、苺泽类非离子型表面活性
剂、胆固醇等中的一种或几种。

5、一种维生素 A 脂质体的制备方法，其特征在于先将维生素 A 和脂
15 质成分加入支撑剂配制成固体状的维生素 A 前体脂质体，使用前再根据
需要加水，经水合、振荡制得维生素 A 脂质体。

6、如权利要求 5 所述的维生素 A 脂质体的配制方法，其中所述维生
素 A 前体脂质体中维生素 A 的含量为 0.2~40%，支撑剂的含量为 1~80
20 %，其余为脂质成分。

7、如权利要求 5 所述的维生素 A 脂质体的配制方法，其中所述维生
素 A 前体脂质体的制备步骤如下：

(1) 将维生素 A 与其它脂质成分加热熔融或用有机溶剂溶解，制成
脂质溶液；

25 (2) 通过流化床将上述脂质溶液直接喷雾在悬浮于流化床中的支撑
剂上，挥发有机溶剂，得干燥的维生素 A 前体脂质体；或将配制的维生
素 A 脂质溶液与含有支撑剂的水溶液通过薄膜分散法或熔融法或注入法
方式制成含有支撑剂的维生素 A 脂质体，经冷冻干燥或喷雾干燥，去除
水分，得干燥的维生素 A 前体脂质体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN03/00005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7): A61K 9/127

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(7): A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CHINA PATENT DOCUMENTS

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI EPODOC CNPAT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Liaoning Pharmacy and Clinical Remedies, Vol.2, No.1, 1999: 36—38, Quan D.Q., et al., Progress in study on pro-posome(chinese).	1—7
X	US5034228A(Meybeck, et al.) 23.Jul.1991(23.07.91), see the whole document.	1—7
Y	DE4328329A1, 3.Mar.1994(03.03.94), see abstract.	1—7
Y	Biochimica et Biophysica Acta(BBA): 327—334, 1988, John H. Crowe et al., Factors affecting the statbility of dry liposomes.	1—7
Y	J. Pahrm. Sci., Vol.75, No.4, 1986: 325—326, Payne et al., Proliposome: a solution to an old problem.	1—7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
11.Feb.2003(11.02.03)

Date of mailing of the international search report

27 FEB 2003 (27.02.03)

Name and mailing address of the ISA/CN
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

ZHANG, W

Telephone No. 86-10-62093855



INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN03/00005

Patent document Cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US5034228 A	1991-07-23	FR2591105AB	1987-06-12
		EP0229561AB	1987-07-22
		JP62215513AB	1987-09-22
		DE229561T	1988-04-28
		ES200360A	1988-11-01
		EP0472225 A	1992-02-26
		CA1298195A	1992-03-31
		AT79027T	1992-08-15
		DE3686325D	1992-09-10
		DE3686325T	1993-03-11
		SG37493G	1993-06-11
		HK59493 A	1993-06-25
		JP9110669A	1997-04-28
		JP6211623A	1994-08-02
DE4328329 A	1994-03-03		

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN03/00005

A. 主题的分类

IPC(7): A61K 9/127

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC(7): A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

WPI EPODOC CNPAT

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
X	辽宁药物与临床, 第2卷, 第1期, 1999年: 36—38, 全东琴等, 脂质体前体制剂研究进展。	1—7
X	US5034228A(Meybeck 等) 1991年7月23日(23.07.91), 第3栏和实施例7、8。	1—7
Y	DE4328329A1, 1994年3月3日(03.03.94), 摘要。	1—7
Y	Biochimica et Biophysica Acta(BBA), 1988年: 327—334, John H. Crowe 等, Factors affecting the stability of dry liposomes.	1—7
Y	J. Pharm. Sci., 第75卷, 第4期, 1986年: 325—326, Payne 等, Proliposome: a solution to an old problem.	1—7

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

11.2月2003(11.02.03)

国际检索报告邮寄日期

27.2月2003(27.02.03)

国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

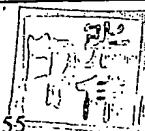
中国北京市海淀区西土城路6号(100088)

传真号: 86-10-62019451

受权官员

张伟

电话号码: 86-10-62093855



国际检索报告
关于同族专利成员的情报

国际申请号
PCT/CN03/00005

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
US5034228 A	1991-07-23	FR2591105AB	1987-06-12
		EP0229561AB	1987-07-22
		JP62215513AB	1987-09-22
		DE229561T	1988-04-28
		ES200360A	1988-11-01
		EP0472225 A	1992-02-26
		CA1298195A	1992-03-31
		AT79027T	1992-08-15
		DE3686325D	1992-09-10
		DE3686325T	1993-03-11
		SG37493G	1993-06-11
		HK59493 A	1993-06-25
		JP9110669A	1997-04-28
DE4328329 A	1994-03-03	JP6211623A	1994-08-02